

Beschreibung

Gegenstand der Erfindung sind ein Deckel zum Verschluss einer Öffnung eines Gefäßes, ein Verfahren zum Verschluss eines Gefäßes mit diesem Deckel sowie ein dafür geeignetes Bearbeitungsgerät.

Deckel werden üblicherweise zum Verschluss von Gefäßen verwendet, um ein Eindringen von Einflüssen aus der Umgebung in das Gefäß zu reduzieren bzw. das Austreten des Inhalts eines Gefäßes in die Umgebung zu vermeiden. Insbesondere wenn das Gefäß zur Aufnahme einer Probe gedacht ist, deren Bestandteile später weiter verarbeitet oder analysiert werden sollen, ist in vielen Fällen ein Deckel obligatorisch. Dies gilt in erhöhtem Maße auf dem Gebiet der Analytik im Gesundheitswesen, der Lebensmittelanalytik, der Umweltanalytik und der Molekularbiologie. Insbesondere bei besonders niedrig konzentrierten Analyten und Analyten, die eine hohe Ähnlichkeit mit anderen Analyten haben, wirken sich Verschmutzungen der Proben aus der Umgebung nachhaltig auf das Analyseergebnis aus. In besonderem Maße betroffen ist hier die Nukleinsäureanalytik. Die Vermeidung von Kontaminationen sowohl in ihrer Entstehung (aktive Vermeidung) als auch in ihrem Eintrag in die Probe (passive Vermeidung) hat sich als ein zentrales Erfordernis für die Nukleinsäurediagnostik herausgestellt.

Nukleinsäurediagnostische Tests werden derzeit insbesondere in Gefäßen ausgeführt, die entweder auf der generellen Konstruktion von Eppendorf-Gefäßen (Einzelgefäße) beruhen oder aber auf der Form von Mikrotiterplatten (Mehrfachvertiefungen) aufbauen. Sie sind im allgemeinen rund und mit Hilfe eines Deckels verschließbar. Die bisher vorgeschlagenen Deckel für solche Gefäße sind entweder fest an den Probengefäßkörper gebunden oder mit Deckeln für benachbarte Gefäße fest verbunden. Dies erleichtert die manuelle Handhabbarkeit der Deckel für Vorgänge beim Öffnen und Schließen des Gefäßes. Man muß sich hierbei auch vor Augen führen, daß die Gefäße wegen der geringen zur Verfügung stehenden Probenmengen recht klein sind. Dies gilt insbesondere für Formate, bei denen eine Vielzahl von Reaktionsgefäßen nebeneinander auf kleinstem Raum untergebracht sind, wie beim 96 well Mikrotiterplattenformat. Die bisher vorgeschlagenen Deckelkonstruktionen waren somit nicht oder nur schwer automatengängig, d. h. ein Öffnen und Schließen mit Hilfe von Geräten war schwierig, wenn nicht sogar ausgeschlossen.

In DE-A-2419510 ist ein elastomerer Stopfen zum Verschließen eines Behälters beschrieben, der jedoch den Nachteil hat, daß er nur manuell entfernt werden kann. Er weist eine Pressung auf, so daß die zur Entfernung des Deckels erforderlichen Kräfte sehr groß sind. Der Deckel ist nicht zum Ergreifen mit einem Gerät geeignet.

In DE-A-1432114 ist ein Stopfen beschrieben, der eine Pipette integriert enthält. Dazu hat der Deckel einen hohlen birnenförmigen Körper mit hochelastischen Wandungen, mit dem Flüssigkeit aus der Flasche in die Pipette aufgenommen und wieder ausgestoßen werden kann.

In DE-U8622818 ist eine Flasche zur Züchtung und Erhaltung von Zellkulturen beschrieben, die mit einem Schraubverschluss verschlossen werden kann, welche ein Filterelement aufweist, dessen Porengröße einen Gasaustausch ermöglicht und eine Kontamination durch Mikroorganismen verhindern. Hierbei handelt es sich um einen Schraubverschluss. Außerdem weist der Verschluss kein Element zum Ergreifen eines in das Gefäß einführbaren Formkörpers auf. Darüber hinaus hat er auch kein Bauteil zum form- und kraftschlüssigen Ergreifen des Deckels mit Hilfe eines Gerätes.

In US-A-4,956,298 ist ein Gefäß mit daran befestigtem Deckel beschrieben. Die Tatsache, daß Deckel und Gefäß fest miteinander verbunden sind, verhindert die Funktion des Deckels zum Ergreifen eines in das Gefäß einführbaren Formkörpers. Darüber hinaus enthält der Deckel kein sich im wesentlichen senkrecht zur Verschlussöffnung erstreckendes Bauteil zum Ergreifen des Deckels.

In US-A-4,713,219 ist ebenfalls ein Gefäß mit daran befestigtem Deckel beschrieben, welches nicht zum Ergreifen eines in das Gefäß einführbaren Formkörpers geeignet ist. Außerdem enthält der Deckel kein Bauelement zum Ergreifen des Deckels.

In FR-1066053 ist ein Deckel beschrieben, der nicht in der Lage ist, Formkörper, die in das Gefäß einführbar sind, zu ergreifen. Ein formschlüssiges Ergreifen des Deckels ist nicht möglich.

In CH-267666 ist ein Deckel beschrieben, der kein Bauelement zum form- und kraftschlüssigen Ergreifen des Deckels enthält.

In DE-G-8503219 ist ein Verschluss mit Entgasungsventil beschrieben, der eine Entgasungsöffnung enthält, die eine Filterscheibe enthält. Dieser Verschluss ist nicht zum Ergreifen eines in das Gefäß einführbaren Formkörpers ausgelegt. Darüber hinaus enthält der Deckel kein Bauelement zum form- und kraftschlüssigen Ergreifen des Deckels.

In DE-A-4315726 ist ein Gefäß mit fest daran befestigtem Deckel beschrieben, wobei am Deckel ein schräg absteigendes Bauelement zum manuellen Ergreifen des Deckels befestigt ist. Es ist jedoch nicht möglich, mit diesem Deckel einen Formkörper in das Gefäß einzuführen.

In DE-A-4222560 ist ein Verschlussstopfen beschrieben, der an seiner Unter- und Oberseite Öffnungen und im Innenraum ein Filtermaterial enthält. Dieser Deckel ist nicht zum Ergreifen eines in das damit verschlossene Gefäß einführbaren Formkörpers geeignet und enthält keine Bauteile zum form- und kraftschlüssigen Ergreifen des Deckels.

In FR-1407571 ist ein Gerät zum Herausziehen eines Verschlusses beschrieben. Dieses Gerät hat jedoch den Nachteil, daß es zum positionsgenauen Einführen des Verschlusses nicht geeignet ist, da mit der Hand ein ständiger Druck auf das Gerät ausgeübt werden muß, um den Verschluss zu halten.

Gegenstand der Erfindung ist nun ein Deckel zum Verschluß einer Öffnung eines Gefäßes enthaltend ein Bauelement, das der zu verschließenden Öffnung des Gefäßes angepaßt ist, und ein sich im wesentlichen senkrecht zu der Öffnung erstreckendes Bauteil zum form- und kraftschlüssigen Ergreifen des Deckels und Öffnen und Verschließen des Gefäßes mit diesem Deckel.

Es wurde gefunden, daß das Ergreifen von Deckeln auf besonders kleinen Raum besonders günstig durch Vorsehen eines sich im wesentlichen senkrecht zu der Öffnung des Gefäßes erstreckenden Bauteils erreicht werden kann. Dieses Bauteil ragt bevorzugt nicht über die seitliche Außenwand des Gefäßes hinaus. Die bisher verwendeten Deckel besitzen horizontal (seitlich) weit über die Außenwände des Gefäßes hinausragende Bauteile.

Bevorzugt handelt es sich bei dem Deckel um einen Einzelverschluß, der reversibel vollständig von dem Gefäß getrennt werden kann.

Gefäße, die durch den erfindungsgemäßen Deckel verschlossen werden können, sind ihrer Art nach nur durch das Vorhandensein einer verschließbaren Öffnung (A10) beschränkt. Diese Öffnung ist zweckmäßigerweise an einer gut zugänglichen Stelle positioniert.

Die erfindungsgemäßen Vorteile des erfindungsgemäßen Deckels werden insbesondere in Gefäßen zum Tragen kommen, die in der Analytik von Inhaltsstoffen in Proben, wie z. B. Körperflüssigkeiten, verwendet werden. Daher ist das zu verschließende Gefäß bevorzugt ein Probengefäß A.

Probengefäße (A) im Sinne der Erfindung sind Gefäße, in denen Proben, insbesondere in flüssiger Form, aber auch in an eine feste Matrix gebundene Form, aufbewahrt werden können, jedoch auch Gefäße, in denen Proben in originaler oder bereits aufgereinigter Form, bearbeitet werden können. Sie haben mindestens eine Öffnung (A10), können jedoch auch weitere Öffnungen aufweisen. Eine weitere Öffnung kann beispielsweise eine Auslaßöffnung (A11) sein. Die Auslaßöffnung (A11) kann bevorzugt ebenfalls verschlossen werden. Bei der Öffnung (A10) handelt es sich bevorzugt um eine Öffnung, durch welche eine Probe in das Gefäß eingeführt werden kann.

Probengefäße im Sinne der Erfindung können praktisch jede äußere Form aufweisen. Besonders bevorzugt sind jedoch Probengefäße mit hohlzylindrischer Gestalt, wie sie z. B. in Mikrotiterplatten anzutreffen sind. Bevorzugte Probengefäße haben eine im wesentlichen zylindrische Form mit einer Gesamtlänge von zwischen 100 und 10 mm, besonders bevorzugt von ca. 50 mm, einem Außendurchmesser von zwischen 20 und 5 mm, besonders bevorzugt von ca. 9 mm und einem Innendurchmesser von 5 - 1 mm weniger als der Außendurchmesser, besonders bevorzugt von ca. 7 mm. Die Öffnung (A10), welche durch den erfindungsgemäßen Deckel verschlossen werden kann, befindet sich bevorzugt an einem Ende dieses Hohlzylinders, besonders bevorzugt am oberen Ende.

Das Bauelement (B10) ist, um einen möglichst dichten Verschluß des Gefäßes zu gewährleisten, so gestaltet, daß es entweder den Teil des Gefäßes, der die Öffnung umgibt (z. B. den Rand), von außen eng umfaßt, oder aber, im bevorzugten Falle, den die Öffnung (A10) im Innern des Gefäßes umgebenden Teil des Gefäßes schlüssig angepaßt ist. Bauelement (B10) ist hierzu beispielsweise bevorzugt ein in das Probengefäß hineinragender umlaufender Steg, d. h. ein Ring, ausgehend von dem horizontalen, die Öffnung überdeckenden Teil (B17) des Deckels. An diesem Steg können außerdem Dichtlippen (B16) vorgesehen sein, die eine weitere Verbesserung der Abdichtung zum Probengefäß hin gewährleisten. Bevorzugt wird die Dimensionierung des Bauelements (B10) so gewählt, daß der Deckel nach einer gewünschten Zeit wieder von dem Probengefäß zu entfernen ist, ohne daß das Probengefäß oder der Deckel zerstört werden. Der Deckel weist am Teil, das aus dem Gefäß herausragt, bevorzugt einen umlaufenden Rand (Überhang B19) auf, der als Anschlag für das Einschieben des Deckels in das Gefäß und als zusätzlicher Kontaminationsschutz dienen kann.

Das Bauelement (B11) befindet sich bevorzugt innerhalb des vom Bauelement (B10) umgebenen Raumes. Wie das Bauelement (B10) ist auch das Bauelement (B11) bevorzugt so gestaltet, daß es an die innere Kontur (C16) des Formkörpers (C) so angepaßt ist, daß der Formkörper nach Aufdrücken des Bauelements auf eine Öffnung des Formkörpers von selbst auf dem Bauelement verbleibt. Auch hier handelt es sich bevorzugt um einen ringförmig umlaufenden Steg, der von innen oder außen an den die Öffnung des Formkörpers umgebenden Teil des Formkörpers schlüssig angepaßt ist. Bevorzugt ist die äußere Fläche des umlaufenden Stegs leicht konisch ausgebildet, so daß die Konizität das Ergreifen und Festhalten des Formkörpers bewirkt. Die Öffnung des Formkörpers wird daher ebenfalls durch den erfindungsgemäßen Deckel verschlossen.

Eine Erkenntnis der Erfindung ist, daß gerade das Öffnen und Verschließen von Probengefäßen mit einer besonderen Gefahr für den Ein- und Austrag von Kontaminationen behaftet ist. Außerdem hat es sich als nachteilig erwiesen, daß bei Vorgängen, welche die Entfernung von Flüssigkeiten oder Gasen aus dem Probengefäß mit sich bringen, der Deckel entfernt werden muß. Während dieser Zeit ist die Kontaminationsgefahr besonders hoch. Ein Vorteil einer besonderen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Deckels ist, daß der Deckel auch während der Vorgänge, die einen Gasaustausch mit der Umgebung mit sich bringen, z. B. Absaug- und Abkühl-/Heizvorgängen, auf dem Probengefäß verbleiben kann. Hierzu sind in dem Deckel, insbesondere an seiner Oberseite Luftdurchtrittsöffnungen (B13) vorgesehen. Es hat sich als besonders zweckmäßig erwiesen, diese Belüftungskanäle durch ein Filterelement (B14) im Innenraum des Deckels gegen den Innenraum des Probengefäßes bzw. den Innenraum des Formkörpers abzudecken. Diese Filter sind bevorzugt aus einem Kunststoff-Sintermaterial aus Polyethylen, Polypropylen oder Polyethersulfon bzw. Polysulfon aufgebaut. Solche Filter sind beispielsweise als Sterifilter erhältlich. Der Filter dient insbesondere

dazu, eventuell bei Be- und Entlüftungsvorgängen während eines Probenbearbeitungsprozesses, z. B. eines Proben-
 vorbereitungsprozesses, (beim Heizen, Mischen und Absaugen sowie Eindringen von Flüssigkeiten in den Innenraum
 des Formkörpers) entstehende Aerosole am Austritt in die Umgebung zu hindern. Gleichzeitig wird das Einschleppen
 von unerwünschten Aerosolen/Bestandteilen der Umgebungsluft in das Probengefäß verhindert. Der Einbau des Fil-
 ters in den Deckel wird besonders zweckmäßig so realisiert, daß die Querschnitte der Belüftungskanäle nur maximal
 10 % der gesamten Nutzfläche des Filters beanspruchen. Besonders bevorzugt liegt das Filtermaterial nicht vollflächig
 auf dem die Öffnung überdeckenden Teil (B17) des Deckels auf, sodaß zwischen der die Öffnungen (B13) aufweisen-
 den Fläche des Deckels und der Oberseite (Nutzfläche) des Filters ein Zwischenraum verbleibt. Hierzu können bei-
 spielsweise Abstandshalter (B20) an der Fläche befestigt sein. Hierdurch kommt es nicht zu einem zu großen
 Druckverlust und dennoch kann die gesamte Fläche des Sintermaterials zur Durchströmung genutzt werden.

In einer zweiten Ausführungsform ergreift und verschließt der Deckel als Formkörper (C) einen Stempel (E), der
 ebenfalls einen Innenraum (E12) hat. Hierbei sind, da bei Gebrauch des Stempels (E) keine Heiz-/Bekühlvor-
 gänge/Absaugvorgänge durchgeführt werden, keine durch Aerosolfilter verschlossenen Luftdurchöffnungen erforder-
 lich. Somit kann das Bauteil (B11) auch von außen über die Entnahmedöffnung (E14) des Stempels schließen. Der
 Stempel (E) ist fuhr ein Verfahren zur Isolierung von Nukleinsäuren aus einer porösen, komprimierbaren Matrix so kon-
 struiert, daß er in ein Gefäß hineinragt, welches die poröse, komprimierbare Matrix enthält. Das Gefäß wird in diesem
 Fall Elutionsgefäß (D) genannt. Die Matrix ist bevorzugt Teil eines Formkörpers (C), in dessen Innenraum der Stempel
 hineinragt. Durch Druck auf den Deckel (B) wird der Stempel gegen die Matrix gepreßt, und die Flüssigkeit mit den
 darin befindlichen Nukleinsäuren dringen in den Innenraum des Stempels ein.

Der Verschluß und das Ergreifen der Gefäße mit dem erfindungsgemäßen Deckel ist bevorzugt reversibel. Sofern
 zwei verschiedene Gefäße gleichzeitig verschlossen werden sollen, sind die Kraftschlüsse zu jedem Gefäß bevorzugt
 verschieden. In der oben genannten ersten Ausführungsform ist der Kraftschluß zu dem Formkörper (C) größer als zu
 dem Probengefäß (A). In der zweiten Ausführungsform ist der Kraftschluß zu dem Elutionsgefäß (D) und dem Stempel
 (E) so gering, daß sich der Deckel von beiden löst, bevor sich der Stempel aus dem Elutionsgefäß löst.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform befindet sich an dem Teil eines Deckels, welcher dem Proben-
 gefäß abgewandt ist (Außenseite) ein sich im wesentlichen senkrecht zu der Verschlussöffnung erstreckendes Bauteil
 (B12) zum Ergreifen des Deckels. Der Begriff "im wesentlichen senkrecht" soll im Sinne der Erfindung bedeuten, daß
 das Bauteil (B12) eine Symmetrieachse oder Ebene aufweist, die zu einer über die Verschlussöffnung gedachten Ebene
 einen Winkel zwischen 85 und 90 ° aufweist. Besonders bevorzugt ragt das Bauteil exakt senkrecht (mit Ausnahme der
 Fertigungstoleranzen) von der gedachten Ebene weg. Das Bauteil (B12) kann hierbei im verschlossenen Zustand des
 Gefäßes (A) außerhalb des zu verschließenden Gefäßes liegen, bevorzugt ist es aber innerhalb des zu verschließen-
 den Gefäßes positioniert. Bevorzugt ist das Bauteil rotationssymmetrisch, insbesondere zylindrisch, wobei die Länge
 des Zylinders größer ist als sein Durchmesser. Bevorzugt wird der Durchmesser dieses Zylinders möglichst klein
 gewählt. Insbesondere ist der Durchmesser des Zylinders kleiner als die Hälfte des Durchmessers des die Öffnung
 (A10) abdeckenden Teils des Deckels. Dies gewährleistet die sichere Aufnahme des Deckels über das Bauelement
 (B12) durch eine Greifzange in Form eines sogenannten Deckelhändlers. Diese Greifzange kann z. B. die Konstruktion
 der üblicherweise verwendeten Druckbleistifte haben, bei denen sich die Zange bei Druck auf einen hierfür vorgesehe-
 nen mechanischen Teil zur Aufnahme des Bauteils öffnet und sich bei Reduzierung des Druckes von außen um den
 Zylinder schließt. Es hat sich erwiesen, daß diese Art des form- und kraßschlüssigen Ergreifens von Bauelementen für
 die Verwendung des Deckels zum Verschluß von Probengefäßen besonders einfach ist und sich sogar auf kleinstem
 Raum, wie er in 96 well Mikrotiterplattenformaten gegeben ist, realisieren läßt. Für die zuverlässige Funktion (Festhal-
 ten, Positionieren) ist es besonders zweckmäßig, wenn das Bauelement (B12) eine vergleichsweise lange Führung in
 der Greifzange aufweist. Das Bauelement (B12) kann Rillen (B18) aufweisen, welche ein Abrutschen der Greifzange
 an dem Bauteil (B12) verhindern und eine zuverlässige Haltefunktion gewährleisten.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform 1 des Deckels, welche in Figur 1 im Längsschnitt gezeigt ist, besteht
 aus einer zylinderförmigen Kappe (B) mit aufgesetztem zylinderförmigem Stift (B12) und mehreren Belüftungskanälen
 (B13), welche von innen mit einem Aerosolfilter (B14) abgedichtet sind. Die ringförmigen Stege (B11) dienen außer-
 dem zum Befestigen des Filters (B14). Die Wände eines Probegefäßes (A) mit einer inneren Form (A17) und einer
 äußeren Form (A19) und eines Formkörpers (C) mit einer inneren Kontur (C16) und einer äußeren Kontur (C12) sind
 angedeutet.

In Figur 2 ist ein Deckel in einem Zustand gezeigt, in dem er ein Probengefäß (A) und einen Formkörper (C) ver-
 schließt (Ausführungsform 1).

In Figur 3 mit den Teilfiguren 3a und 3b sind schematisch die Zwischenstufen eines Nukleinsäureisolierungsverfah-
 rens gezeigt.

In Figur 4 ist ein erfindungsgemäßer Deckel in einem Zustand gezeigt, in dem er einen Formkörper (C) und ein Elu-
 tionsgefäß (D) verschließt (Ausführungsform 2). Der Zustand, in dem auch noch der Stempel (E) verschlossen und
 ergriffen ist, ist in Figur 3 (zweitletzte Teilzeichnung) bzw. Figur 8 zu sehen.

In Figur 5 ist ein Deckel gezeigt, bei dem das Bauteil (B12) innerhalb des Probengefäßes liegt.

In Figur 6 ist ein Gerät zum Ergreifen der erfindungsgemäßen Deckel schematisch gezeigt. Schematisch sind auch Bauteile zum Einrasten des jeweiligen Betriebszustandes (leer, Position B; greifen, Position A) gezeigt.

In Figur 7 ist ein Längsschnitt eines weiter fortentwickelten Geräts zum Ergreifen des Deckels gezeigt. Es funktioniert auf dem Prinzip eines Druckleistifts.

In Figur 8 ist ein Device zu zusammengebautem Zustand mit einem Deckel, einem Formkörper C, einem Elutionsgefäß D und einem Stempel E gezeigt.

In Figur 9 ist ein weiterer Deckel gezeigt, bei dem das Bauteil (B12) innerhalb des Probengefäßes liegt. Auch dieser Deckel enthält einen Überhang und eine Dichtlippe.

In Figur 10 ist der untere Teil des in Figur 7 gezeigten Gerätes zum Ergreifen des Deckels abgebildet, jedoch ist hier eine Feder (F1) vorgesehen, die an ihrem dem Deckel zugewandten Ende ein Bauteil enthält, das auf den ergriffenen Deckel (B) drücken kann. Dies kann z. B. ein Ring sein. In entspanntem Zustand ragt das Bauteil (F2) über die Unterseite des Greifmechanismus (F3) hinaus. Die Feder (F1) wird durch Ergreifen des Deckels und Zurückschieben des Bauteils (F2) gespannt, so daß auf den Deckel in ergriffenem Zustand ein ständiger Druck in Richtung aus dem Greifmechanismus heraus ausgeübt wird, der jedoch nicht so groß ist, daß der Deckel im ergriffenen Zustand aus dem Greifmechanismus herausgeschoben wird. Die Feder (F1) ist daher bevorzugt sehr leicht. Die Feder (F1) in Zusammenwirkung mit dem Bauteil (F2) hat die Funktion, den Deckel, wenn er von dem Greifmechanismus freigegeben wurde, aus dem Greifmechanismus zu schieben. Dies ist vorteilhaft, da es sich herausgestellt hat, daß der Deckel manchmal nicht verläßlich nur aufgrund der Schwerkraft aus dem Greifmechanismus herausfällt.

In Figur 11 ist ein Deckelbearbeitungsgerät gezeigt, welches ein Bauteil enthält, das das Bauteil (B12) des Deckels festklemmen kann, und darüber hinaus ein Bauteil, mit dem der Deckel aus dem oben genannten Bauteil herausgedrückt werden kann. Dieses Deckelbearbeitungsgerät kann in vorteilhafter Weise mit einer Vorrichtung zum Pipettieren von Flüssigkeiten kombiniert werden. Als eine Vorrichtung zum Pipettieren der Flüssigkeit kann eine kommerziell erhältliche Kolbenhubpipette (z. B. Firma Eppendorf, BRD) eingesetzt werden. Als besonders bevorzugt hat es sich erwiesen, wenn die Längsachsen der beiden Vorrichtungen einen Winkel von weniger als 90°, besonders bevorzugt weniger als 45°, im Beispielfall 40°, bilden. Mit einem solchen Gerät können zeitsparenderweise die beiden wesentlichen Vorgänge in Analyseverfahren, nämlich Pipettierungen und Öffnen von Gefäßen abgearbeitet werden.

Im Folgenden werden Abmessungen angegeben, wie sie sich als zweckmäßig für den erfindungsgemäßen Deckel nach der ersten Ausführungsform erwiesen haben.

| | |
|---|----------|
| Außendurchmesser des Deckels: | 8,8 mm |
| Innendurchmesser des Deckels: | 7,2 mm |
| Höhe des Deckels inklusive Bauteil (B12): | 14,6 mm |
| Durchmesser der Belüftungskanäle (B13): | 0,8 mm |
| Höhe der Belüftungskanäle (B13): | 0,315 mm |
| Dicke des Filters (B14): | 1,6 mm |
| Radius des Bauelements (B11): | 2,5 mm |
| Wandstärke des Bauteils (B11): | 0,4 mm |
| Höhe des Bauteils (B12): | 7,0 mm |
| Durchmesser des Bauteils (B12): | 1,9 mm |

Die entsprechenden Innenmaße des Probengefäßes (A) und des Formkörpers (C) sind auf die genannten Maße angepaßt.

Erfindungsgemäße Deckel (B) können auf einfache Weise durch Spritzgußverfahren aus thermoplastischen Kunststoffen, bevorzugt Polypropylen (Typ Novolen® 1100 U.CX) hergestellt werden. Auch die hier erwähnten Gefäße können so hergestellt werden. Eventuell eingesetzte Filtermaterialien können an die vorgesehenen Stellen eingepreßt oder/und geklebt oder verschweißt werden. Das Material, aus dem der Grundkörper des Deckels hergestellt ist, ist daher unter den normalen Gebrauchsbedingungen nicht deformierbar.

Der erfindungsgemäße Deckel kann bevorzugt in Verfahren zur Isolierung von Nukleinsäuren eingesetzt werden. Ein solches Verfahren ist im folgenden unter Bezugnahme auf FIG 3 (FIG 3a und FIG 3b) beschrieben. Erfindungsgemäße Deckel können hier sogar zweimal eingesetzt werden, nämlich zum Verschuß und der Handhabung des Probengefäßes (A) und des Formkörpers (C) (Ausführungsform 1) sowie des Elutionsgefäßes (D) und des Stempels (E) (Ausführungsform 2).

In der besonderen Ausführungsform für die Aufarbeitung nukleinsäurehaltiger Probenlösungen, werden folgende Arbeitsschritte durchgeführt. In einem ersten Schritt (I) wird eine zellhaltige Probenflüssigkeit in einem Probengefäß (A) mit einem Material inkubiert, an welches die Zellen gebunden werden, aus denen Nukleinsäuren gewonnen werden sollen. Hierzu kann dieses Material entweder spezifische Bindeeigenschaften für die Oberfläche der Zellen aufweisen, z. B. durch Immobilisierung von Antikörpern gegen Oberflächenantigene oder ein Absorbermaterial (A16), es kann jedoch auch ein Material mit Filtereigenschaften (A15) vorgesehen sein, durch welches die Zellen zurückgehalten werden, wenn die Flüssigkeit durch das Material durchtritt, z. B. aus dem Probengefäß entfernt wird. Bedingungen für die Immobilisierung von Zellen an Oberflächen sind dem Fachmann bekannt, z. B. aus *Methods in Enzymology* Vol. 171, *Biomembranes / Part R Transport Theory: Cell and Model Membranes*, Edited by Sidney Fleischer, Becca Fleischer, Department of Molecular Biology, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee.

Während der Inkubation ist das Probengefäß bevorzugt durch einen erfindungsgemäßen Deckel (B) verschlossen, um aktiven bzw. passiven Kontaminationsschutz zu gewährleisten. Dieser Deckel entspricht in seiner Konstruktion FIG 1. Er weist Luftdurchtrittsöffnungen (B13) auf, die beim Aufsetzen und Andrücken des Deckels den Austritt von Luft erlauben, sodaß der entstehende Überdruck keine Flüssigkeit aus dem Probengefäß (A) (z. B. über eine untenliegende Austrittsöffnung) herausdrückt.

In einem weiteren Schritt wird die Flüssigkeit aus dem Probengefäß entfernt, während Zellen, deren Nukleinsäuren isoliert werden sollen, in an das Material gebundenem Zustand im Probengefäß zurückbleiben. Sofern es sich bei dem zellbindenden Material um partikuläre Materialien handelt, kann ein Zurückhalten auch dadurch erreicht werden, daß das Material magnetisch ist und ein Magnetfeld von außen an das Probengefäß angelegt wird, welches so stark ist, daß das partikuläre Material im Probengefäß zurückbleibt, wenn die Flüssigkeit entfernt wird. Das Entfernen der Flüssigkeit kann auf verschiedenste Weise geschehen. Beispielsweise kann die Flüssigkeit durch eine räumlich von der Einlaßöffnung (A10) getrennte Auslaßöffnung (A11) entfernt werden. Sofern die Auslaßöffnung im unteren Teil des Probengefäßes und unterhalb der zurückgehaltenen Zellen gelegen ist, kann die Flüssigkeit, z. B. unter Anlegen eines leichten Vakuums, abgesaugt werden. Hierzu kann beispielsweise an der Auslaßöffnung ein Ventil vorgesehen sein, welches sich durch Anlegen von Unterdruck öffnet. Beim Absaugen der Flüssigkeit durch das Ventil kann der Deckel (B) aufgrund der Luftdurchtrittsöffnungen (B13) auf dem Gefäß verbleiben. Die Luft, die durch die Öffnungen in das Gefäß hinein bzw. durchgesaugt wird, wird von Kontaminationen weitgehend durch den Filter (B14) befreit. Die Stege (B20, FIG 1) halten den Druckverlust gering.

Zur weitgehenden Entfernung eventuell störender Probenbestandteile von den Zellen können ein oder mehrere Waschschrte vorgesehen werden. Hierzu wird der Deckel (B) entfernt und in das Probengefäß eine Waschflüssigkeit eingefüllt, in der sich eventuelle Verunreinigungen lösen, die jedoch die Bindung der Zellen an die Oberfläche des zellbindenden Materials nicht wesentlich beeinträchtigen. Solche Waschlösungen sind dem Fachmann z. B. aus den Zellseparationsprotokollen bzw. aus entsprechenden Reinigungsprotokollen für Nukleinsäuren bekannt. Sie richten sich im wesentlichen nach der Art der Bindung der Zellen an das Material.

Nachdem gegebenenfalls die letzte Waschlösung aus dem Probengefäß (A) entfernt wurde, werden die gereinigten, angereicherten Zellen mit einer geeigneten Lyseflüssigkeit zur Freisetzung der Nukleinsäuren aus den Zellen in Kontakt gebracht. Die Reagenzien dieser Lyseflösung richten sich weitgehend nach der Art der immobilisierten Zellen. Sofern es sich bei den Zellen um Bakterien handelt, enthält die Lyseflösung bevorzugt Proteinase K zum Abbau der Zellwand. Gewünschtenfalls wird die Lyse durch Erhitzen bzw. Abkühlen sowie Mischen der Reaktionsmischung unterstützt. Sofern es sich bei dem zellbindenden Material um magnetische Partikel handelt, kann die Mischung auch mittels Magneten vorgenommen werden. Außerdem ist eine Mischung durch Schütteln des Probengefäßes möglich. Am Ende dieses Aufschlusses liegen die zu isolierenden Nukleinsäuren frei in der Lösung vor.

Auch während der Lyse ist das Reaktionsgefäß bevorzugt durch einen Deckel verschlossen, um Kontaminationen aus der Umgebung zu verhindern. Nach Ende der Lyse wird der Deckel, bevorzugt mit Hilfe einer entsprechenden mechanischen Vorrichtung, entfernt. Danach wird in das Probengefäß, welches eine Mischung von Abbauprodukten der Zellen sowie die Nukleinsäuren enthält, ein Formkörper (C) eingeführt, dessen äußere Kontur (C12) auf die innere Kontur (A17) des Probengefäßes abgestimmt ist. Dieser Formkörper ist hohl und in Richtung auf das Probengefäß und die Reaktionsmischung hin durch einen Filter (C11) verschlossen. Die Einführung des Formkörpers (C) erfolgt bevorzugt mit Hilfe eines Bauelementes (B11, FIG 1) des Deckels (B), der außerdem ein Bauelement (B10, FIG 1) enthält, welches zum Verschluss des Probengefäßes geeignet ist. In diesem Fall wird der Formkörper mit dem Deckel (B) ergriffen (II) und gleichzeitig mit dem Verschließen des Probengefäßes in das Probengefäß eingeführt (III). Während dieses Vorgangs wird außerdem die Reaktionsmischung durch den Filter (C11) in den Hohlraum (C14) des Formkörpers eindringen (IV). Durch das Vorsehen des Filters können einerseits große Partikel an dem Eintritt in den Hohlraum gehindert werden und andererseits kann, wenn der Filter nukleinsäurebindende Eigenschaften hat, schon während des Durchtritts der Reaktionsmischung eine Bindung der Nukleinsäuren an den Filter erreicht werden. In diesem Fall ist es zweckmäßig, ein glasfaserhaltiges Filtermaterial zu wählen.

In einem nächsten Schritt wird die verbleibende Lysereaktionsmischung aus der durch A und C gebildeten Vorrichtung entfernt, z. B. durch Absaugen durch eine untenliegende Auslaßöffnung (A11) im Probengefäß. Auch die in den Hohlkörper (C14) des Formkörpers eingedrungene Lösung wird entfernt, so daß der Filter möglichst keine Flüssigkeits-

reste mehr enthält. Danach wird der bisher verwendete Deckel (B) entfernt, wobei der Formkörper (C) zunächst im Probengefäß verbleibt (eingerastet) (V).

Gleichzeitig oder anschließend wird ein Elutionsgefäß (D) zur Aufnahme des Formkörpers (C) vorbereitet. Ein gegebenenfalls auf diesem Gefäß befindlicher Deckel (B', Ausführungsform 2) wird entfernt (VI). Bevorzugt wird vor Überführung des Formkörpers (C) in das Elutionsgefäß (D) eine Elutionslösung in das Elutionsgefäß vorgelegt, z. B. einpipettiert. Sie enthält Reagenzien, unter deren Einwirkung die immobilisierten (gebundenen) Nukleinsäuren von dem Material eluiert, d. h. gelöst, werden. Die Zusammensetzung der Elutionslösung und die Bedingungen der Elution richten sich nach der Art der Bindung der Nukleinsäuren an das Material im Filter (C). Geeignete Bedingungen sind dem Fachmann bekannt. Der ursprünglich das Elutionsgefäß verschließende Deckel (B') wird auf das Probengefäß (A) mit dem Formkörper (C) aufgesteckt (VII).

Zur Entnahme des Formkörpers (C) aus dem Probengefäß (A) wird der Formkörper (C) mit dem Deckel (B') entfernt (VIII). Die Kombination aus Deckel und Formkörper wird anschließend in das Elutionsgefäß eingeführt (IX). Bevorzugt enthält der Formkörper (C) Mittel zur Fixierung des Formkörpers im Elutionsgefäß (D), die bewirken, daß der Formkörper nur unter Zerstörung des Formkörpers (C) oder des Gefäßes (D) oder mit einer Kraft, die größer ist als die Kraft, die zur Lösung des Deckels (B') vom Formkörper (C) erforderlich ist, aus dem Gefäß (D) entfernt werden kann. Eine Entfernung des Formkörpers aus dem Elutionsgefäß ist nicht beabsichtigt.

Während des Eindringens des Formkörpers (C) in das Elutionsgefäß dringt die eventuell vorgelegte Elutionslösung in den Filter (C11) und löst dabei die immobilisierte Nukleinsäure von der festen Matrix ab. Je nach Menge der vorgelegten Elutionslösung wird entweder nur der Filter mit der Elutionslösung getränkt oder/und dringt die Elutionslösung mit den wieder gelösten Nukleinsäuren in den Hohlkörper (C14) ein. Damit die Elution der Nukleinsäuren möglichst vollständig verläuft, sollte die Innenkontur des Elutionsgefäßes möglichst dicht an die Außenkontur des Formkörpers angepaßt sein.

In einem folgenden Schritt wird der Deckel (B') von der Kombination aus Formkörper (C) und Elutionsgefäß (D) entfernt (X). Er wird benutzt, um einen Stempel (E) aufzunehmen (XI) und in den Hohlraum des Formkörpers (C) einzuführen (XII). Dieser Deckel greift von innen in den Stempel (E). Der Stempel wird so kräftig gegen den Filter (C11) gepreßt, daß Flüssigkeit aus dem Filter durch eine in der Andrucksfläche befindliche Öffnung in einen Innenraum des Stempels eindringt. Dieser Vorgang ist besonders effektiv, wenn die Andrucksfläche in ihrer äußeren Kontur zumindest in dem Bereich, in dem die Auspressung stattfinden soll, an die innere Kontur des Formkörpers (C) angepaßt ist. Der Stempel (E) kann in dieser Lage, z. B. durch Einrasten, fixiert werden. In der so gebildeten Vorrichtung kann die nukleinsäurehaltige Lösung aufbewahrt werden.

Zur Entnahme einer gewünschten Menge an Nukleinsäurelösung kann der eventuell vorhandener Deckel entfernt (XIII) und über eine Öffnung des Innenraums des Stempels die gewünschte Menge an Lösung entnommen werden, z. B. in einem Pipettiervorgang (XIV). Anschließend kann der Deckel wieder aufgesetzt werden.

Der erfindungsgemäße Deckel ist äußerst vorteilhaft einsetzbar. Er verringert die Kontaminationsgefahr für Proben, die sich in einem durch den Deckel verschlossenen Gefäß befinden und ist in Verfahren, die mit mechanischen Vorrichtungen zum Öffnen und Verschließen der Gefäße arbeiten, einsetzbar. Daneben sind natürlich auch manuelle Verfahren mit Hilfe einfacher Handgeräte zum Öffnen/Verschließen geeignet. Ein sehr günstiger Einsatz ist der Einsatz als Deckel von Gefäßen zur Amplifikation von Nukleinsäuren, z. B. durch PCR.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zum Verschluss und zur erneuten Öffnung des Gefäßes (A), gekennzeichnet durch

- Einführen eines Formkörpers (C), der von einem Deckel (B) ergriffen ist, in das Gefäß, so daß der Deckel das Gefäß verschließt, und

- Entfernung des Deckels von dem Gefäß und dem Formkörper (C), wobei der Formkörper in dem Gefäß verbleibt.

Hierzu weist der Formkörper bevorzugt Mittel auf, die in ein entsprechendes Mittel des Gefäßes einrasten, so daß die für eine Entfernung des Deckels erforderliche Kraft geringer ist als die für die Entfernung des Formkörpers aus dem Gefäß.

Ein besonders bevorzugtes Verfahren beinhaltet die anschließende Entnahme des Formkörpers aus dem Gefäß mit Hilfe eines Deckels, der den Formkörper mit einer Kraft ergreift, die größer ist als die Kraft, mit der der Formkörper von dem Gefäß festgehalten wird.

Die Bearbeitung eines Deckels mit einem Deckelbearbeitungsgerät der Figur 7 oder 11 kann folgendermaßen vor sich gehen:

- Das Deckelbearbeitungsgerät wird auf den Deckel aufgesetzt, so daß das Bauteil (B12) in den Klemmechanismus (F3), z. B. in Art eines Kugelschreibermechanismus, hineinragt,

- bei Nachlassen des Drucks wird das Bauteil (B12) im Klemmechanismus (F3) festgedrückt.

EP 0 734 769 A1

Durch erneuten Druck des Deckelbearbeitungsgeräts auf den Deckel wird der Klemmechanismus gelöst und das Bauteil (B12) wird wieder freigegeben.

Diese Vorgänge sind bevorzugt durch Einrasten in den einzelnen Betriebsstellungen (Rastpositionen) abfahrbar. Besonders bevorzugt ist der Fall, daß der Druck auf die äußere Hülle der Vorrichtung ausgeübt wird.

5 Das Vorsehen einer Feder (F1) bewirkt ein aktives Entlassen des Deckels aus der Klemmvorrichtungen und eine sicher Ablage im Probengefäß auch nach eventueller Schrumpfung nach thermischer Belastung.

Den Figuren ist weiterhin ein vorteilhaftes Merkmal des erfindungsgemäßen Deckelbearbeitungsgerätes zu erkennen, nämlich das im ergriffenen Zustand des Deckels ein ständiger Druck von dem Klemmechanismus auf das Bauteil (B12) ausgeübt wird. Dies ermöglicht ein positionsgenaueres Positionieren des Deckels auf dem zu verschließenden
10 Gerät beim Verschlußvorgang. Das erfindungsgemäße Deckelbearbeitungsgerät ist daher besonders gut für das Verschließen eines Gefäßes mit Hilfe des Deckels und zum Öffnen eines mit Hilfe des Deckels verschlossenen Gefäßes geeignet.

Bezugszeichenliste:

15

A Probengefäß

- 10 Einlaßöffnung
- 11 Auslaßöffnung
- 20 15 Filtermaterial
- 17 innere Form
- 19 Außenform

B Deckel

- 25 10 Bauelement zum Verschluß des Probengefäßes A
- 11 Bauelement zum Ergreifen des Formkörpers C
- 12 Bauteile zum Ergreifen des Deckels
- 13 Luftdurchtrittsöffnung
- 30 14 Filterelement
- 16 Dichtlippe
- 17 Teil des Deckels, der die Öffnung überdeckt
- 18 Rillen
- 19 Überhang
- 35 20 Abstandshalter

C Formkörper

- 11 poröse Matrix
- 40 12 äußere Kontur
- 13 Mittel zur Fixierung des Formkörpers im Elutionsgefäß
- 14 Hohlkörper
- 15 Mittel zur Befestigung eines Deckels
- 16 innere Kontur
- 45

D Elutionsgefäß

E Stempel

- 50 12 Innenraum
- 14 Entnahmeöffnung

F Deckelbearbeitungsgerät

- 55 1 Feder
- 2 Bauteil zum Abstreifen
- 3 Klemmechanismus
- 2001 Gehäuse
- 2002 Hülse

EP 0 734 769 A1

- 2003 äußere Hülle (beweglich)
- 2004 Feder
- 2005 Kugelschreibermechanismus
- 2006 Klemmhülse
- 2007 Feder
- 2008 Übertragungselement von 2005
- 2009 Übertragungselement von 2005
- 2010 Übertragungselement von 2005

10 Beispiel

Im Folgenden wird unter Hinweis auf FIG 7 beschrieben, wie mit Hilfe eines Deckelhandlers ein Deckel entnommen bzw. aufgesetzt werden kann.

15 A) Öffnen des Deckels

Der Deckelhandler muß in der Stellung mit Kugelschreibermechanismus Rastposition A vorliegen.

1.) Aufsetzen des Elementes 2003 (äußere Hülle) auf die Stege des Röhrchens.

2.) Ausübung einer Kraft nach unten bewirkt die Absenkung des Elementes (2006) auf den Deckel bei gleichzeitiger Anspannung der Feder (2004). Jetzt ist ein erster Druckpunkt erreicht.

3.) Ausübung einer größeren Kraft als in Schritt 2.) bewirkt:

a.) der Klemmechanismus (F3) schiebt sich über den Dorn (B12),

b.) die Feder (2007) wird zusammengedrückt,

c.) der Kugelschreibermechanismus (2005) verkürzt die Distanz II und geht in Rastposition B, wobei Feder (2007) in angespanntem Zustand verbleibt.

Ein zweiter Druckpunkt ist erreicht.

4.) Loslassen des Deckelhandlers (Rücknahme der Kraftausübung nach unten) bewirkt das Abziehen des Deckels vom Tube. Die dazu notwendige Kraft zur Überwindung der Reibung resultiert aus der Entlastung der Feder (2004). Die Kraft wird über Element (2003) und den Klemmechanismus (F3) auf den Deckel und die Stege des Röhrchens übertragen.

5.) Der Deckelhandler mit dem Deckel kann jetzt abgehoben und entfernt werden.

Der Klemmechanismus (F3) ist durch die Verkürzung von Distanz II jetzt in das Element (2002) zurückgezogen.

Der Deckel ist nun partiell kontaminationsgeschützt durch Element (2003), ragt jedoch funktionsgemäß 1 - 2 mm über Element (2003) hinaus.

B) Schließen des Deckels

6.) Aufsetzen des Deckelhandlers mit Deckel auf die Öffnung des Röhrchens und Ausübung einer Kraft nach unten gerichtet schiebt den Deckel in die Öffnung des Röhrchens.

7.) Verstärkung der Kraft von 6.) bewirkt das vollständige Einschieben des Deckels und Festklemmen über Reibungskräfte. Die Kraft wird über die Elemente 2005, 2009, 2008, 2010 auf den Klemmechanismus (F3) übertragen.

Gleichzeitig wird Feder 2004 gespannt.

Ein dritter Druckpunkt ist erreicht.

8.) Verstärkung der Kraft von 7.) schiebt den Klemmechanismus (F3) aus Element (2006). Gleichzeitig spannt sich Feder (2004) weiter an und gleichzeitig rastet der Kugelschreibermechanismus (2005) wieder in die ursprüngliche Rastposition A zurück und verlängert Distanz II.

9.) Reduzieren der Kraft nach unten (= Loslassen) schiebt den Deckelhandler vollständig nach oben, wobei die gespannte Feder (2004) über Element (2003) das Röhrchen nieder hält. Die Feder entspannt sich bei diesem Prozeß und der Deckelhandler steht für einen weiteren Öffnungsprozeß bereit.

5 Patentansprüche

1. Deckel zum Verschließen einer Öffnung eines Gefäßes, gekennzeichnet durch ein Bauelement (B10), das der zu verschließenden Öffnung des Gefäßes angepaßt ist, und ein sich im wesentlichen senkrecht zu der Öffnung erstreckendes Bauteil (B12) zum form- und kraftschlüssigen Ergreifen des Deckels und Öffnen und Verschließen des Gefäßes mit dem Deckel.
2. Deckel gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch ein Bauelement (B11) zum Ergreifen eines in das Gefäß einführbaren Formkörpers.
3. Deckel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Bauelement (B10) der Öffnung innenseitig angepaßt ist.
4. Deckel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Bauteil (B12) zum Ergreifen des Deckels massiv oder/und aus einem thermoplastischen Material gefertigt ist.
5. Deckel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß er Luftdurchtrittsöffnungen (B13) enthält, die mittels eines Filterelementes (B14) verschlossen sind.
6. Deckel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Bauelement (B10) ein Element (B15) enthält, welches im geschlossenen Zustand des Gefäßes in ein entsprechendes Element des Gefäßes einrasten kann.
7. Deckel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Bauteil (B12) im wesentlichen lang und zylindrisch ist.
8. Deckel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Bauteil (B12) an seiner Oberfläche Rillen (B18) aufweist.
9. Deckel gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß an dem die Öffnung überdeckenden Teil (B17) des Deckels, in dem sich die Luftdurchtrittsöffnungen befinden, Abstandshalter (B20) angebracht sind, sodaß zwischen dem Teil (B17) und der Oberseite des Filterelementes ein Zwischenraum verbleibt.
10. Deckel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß er reversibel vollständig von dem Gefäß getrennt werden kann.
11. Verfahren zum Verschuß und zur erneuten Öffnung eines Gefäßes (A), gekennzeichnet durch
 - Einführen eines Formkörpers (C), der von einem Deckel (B) ergriffen ist, in das Gefäß, so daß der Deckel das Gefäß verschließt, und
 - Entfernung des Deckels von dem Gefäß und dem Formkörper (C), wobei der Formkörper in dem Gefäß verbleibt.
12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Formkörper(C) Mittel aufweist, die in ein entsprechendes Mittel des Gefäßes (A) einrasten, so daß die für die Entfernung des Deckels (B) erforderliche Kraft geringer ist als die für die Entfernung des Formkörpers (C) aus dem Gefäß (A) erforderliche Kraft.
13. Deckelbearbeitungsgerät enthaltend ein Bauteil, mit dem ein im wesentlichen senkrecht zu einer Öffnung eines Gefäßes entsprechendes Bauteil (B12) eines Deckels ergriffen und vom Gefäß getrennt werden kann.
14. Gerät gemäß Anspruch 13, enthaltend zusätzlich ein Bauteil, mit dem das Bauteil (B12) aus dem ergreifenden Bauteil herausgedrückt werden kann.
15. Deckelbearbeitungsgerät gemäß Anspruch 12, an welchem eine Kolbenhubpipette so angebracht ist, daß die Längsachsen der beiden Vorrichtungen einen Winkel von weniger als 90 ° bilden.

Fig. 1

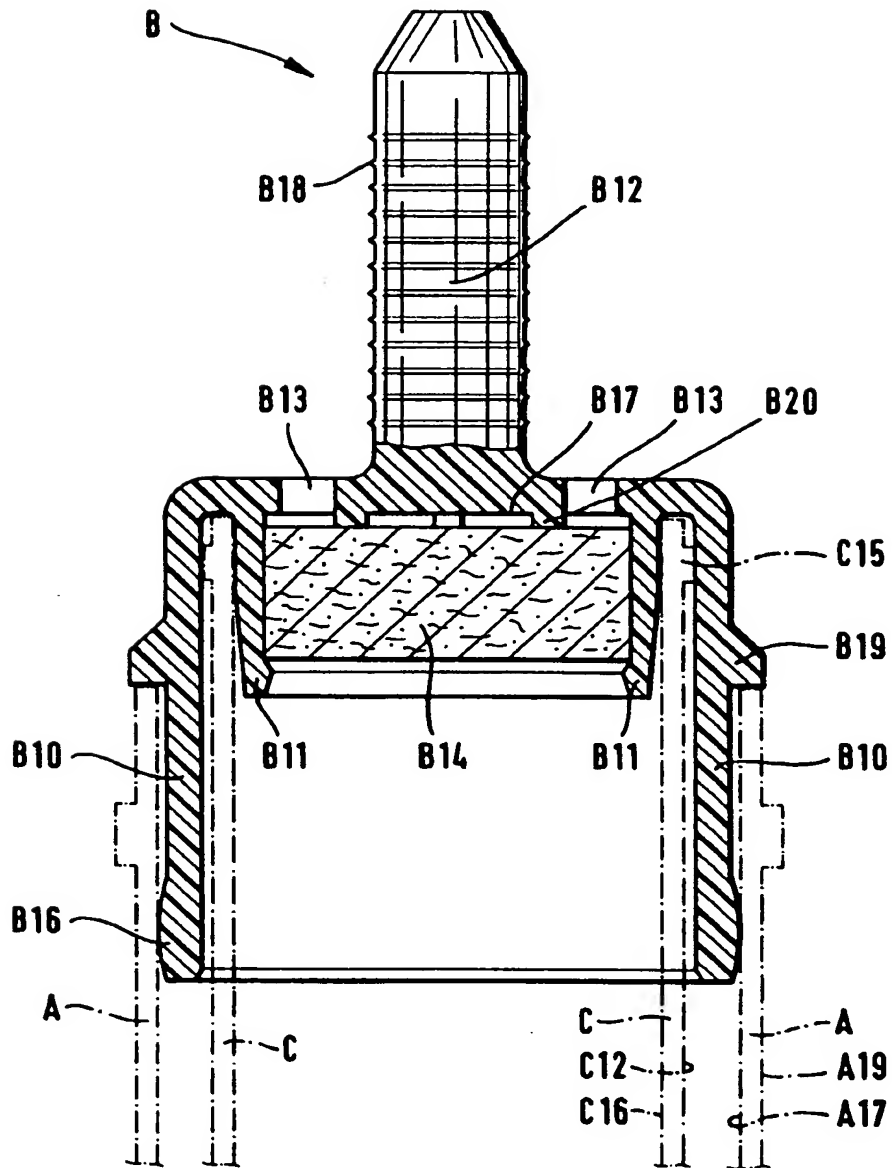


Fig. 2

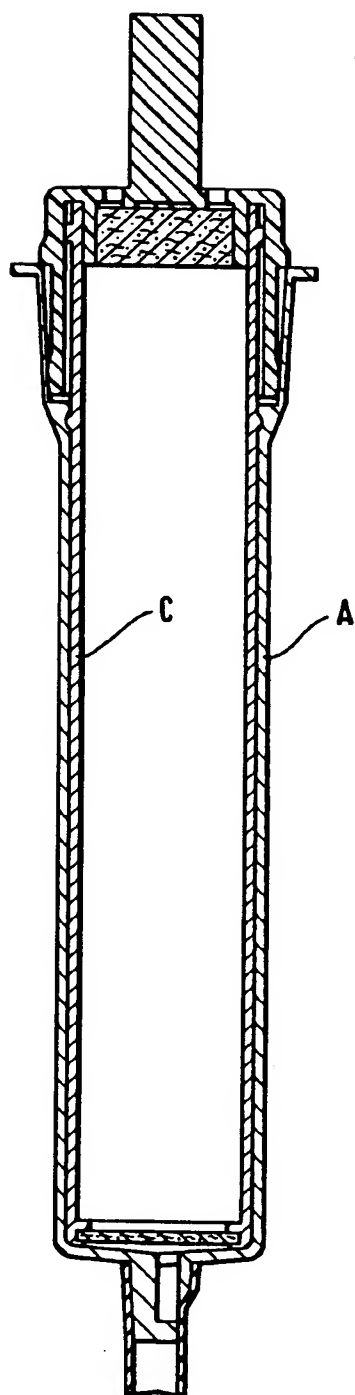


Fig. 4

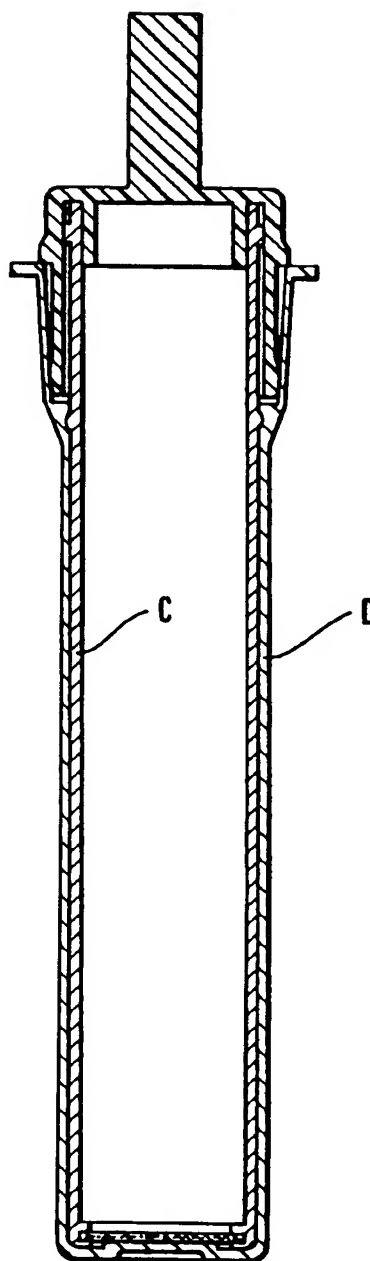


Fig. 3 Fig 3a Fig 3b

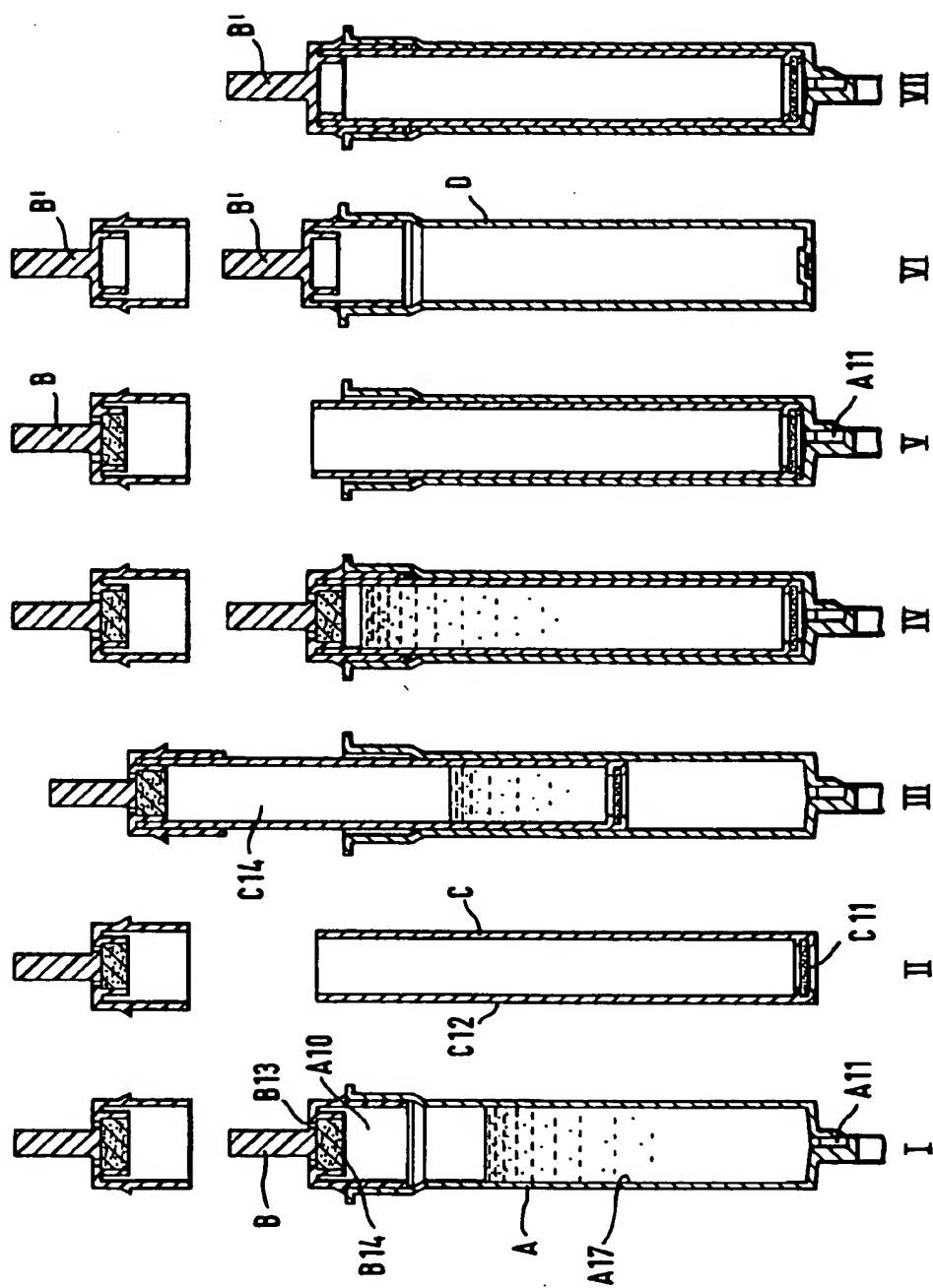


Fig. 3

Fig. 3a Fig. 3b

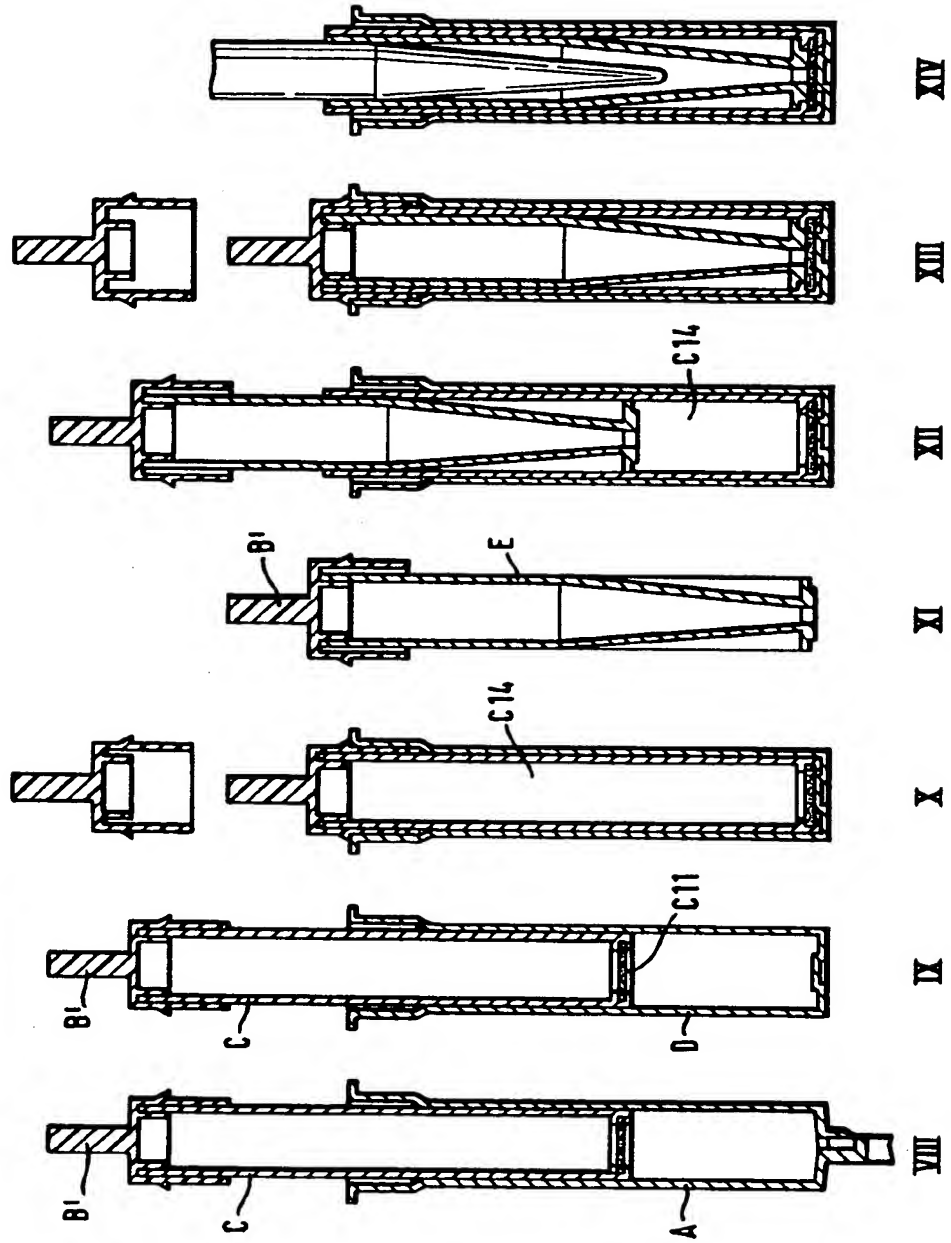


Fig. 5

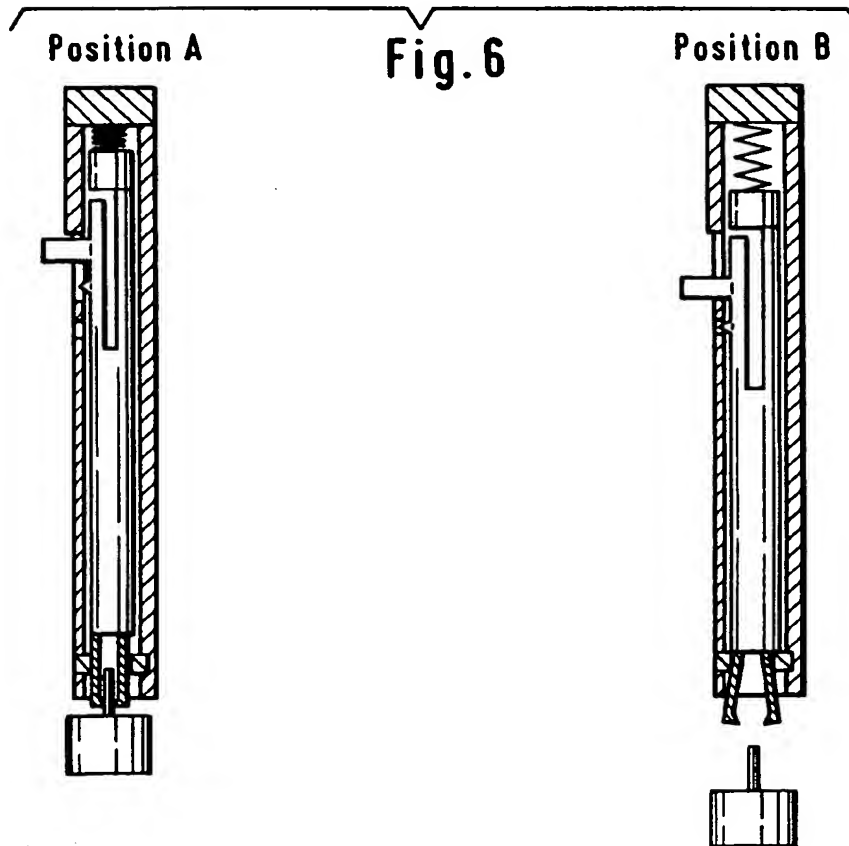
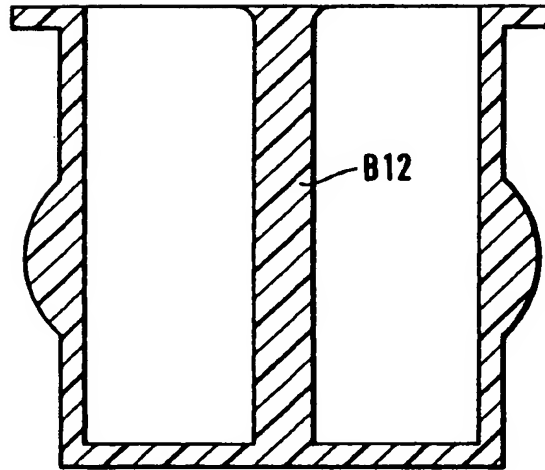


Fig. 7

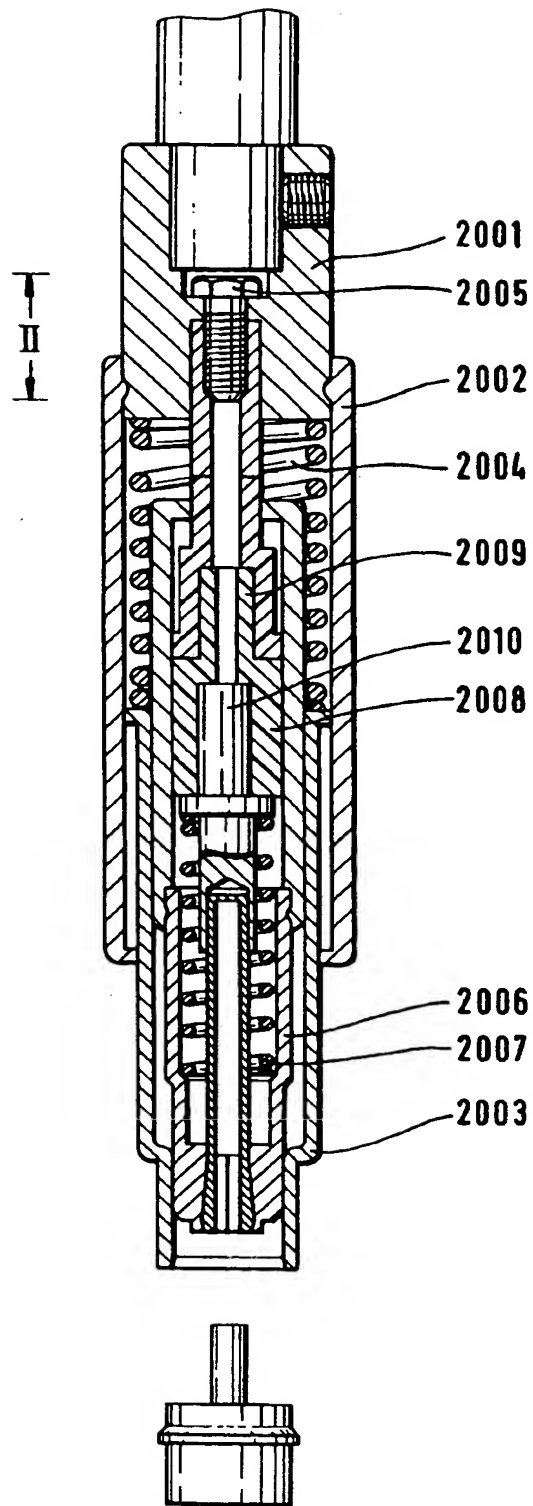


Fig. 8

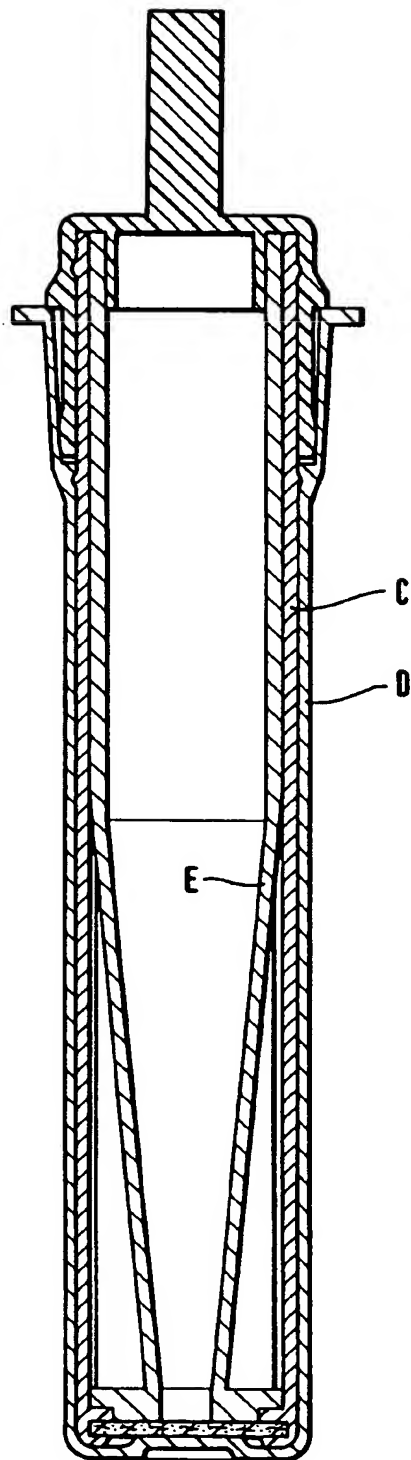


Fig. 9

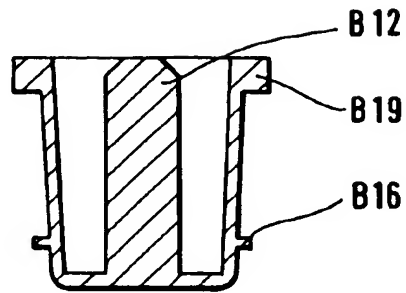


Fig. 10

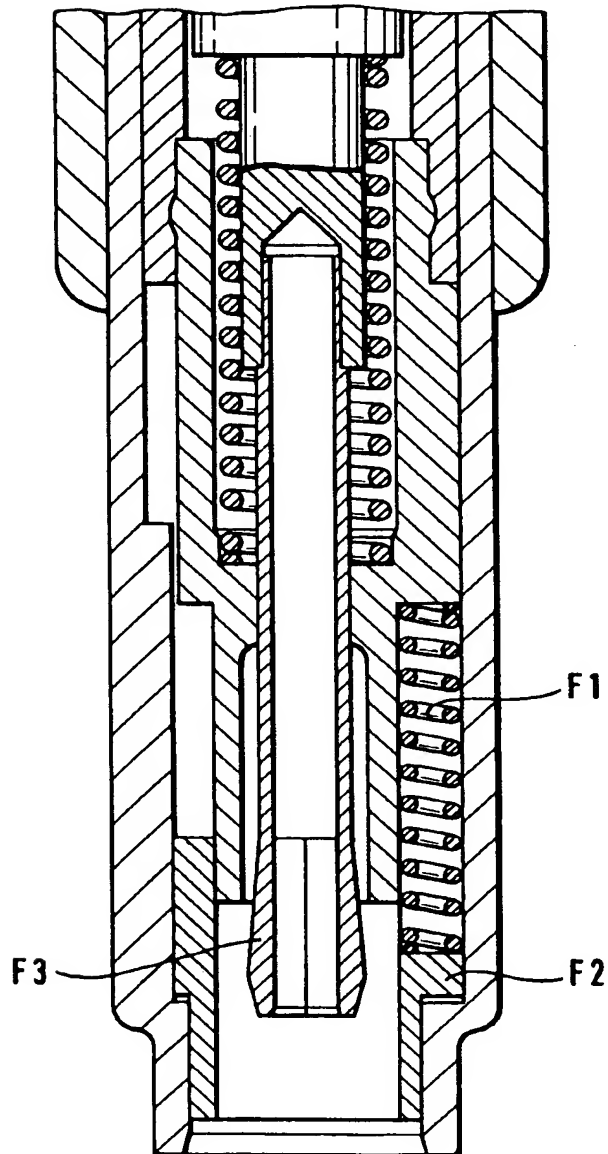
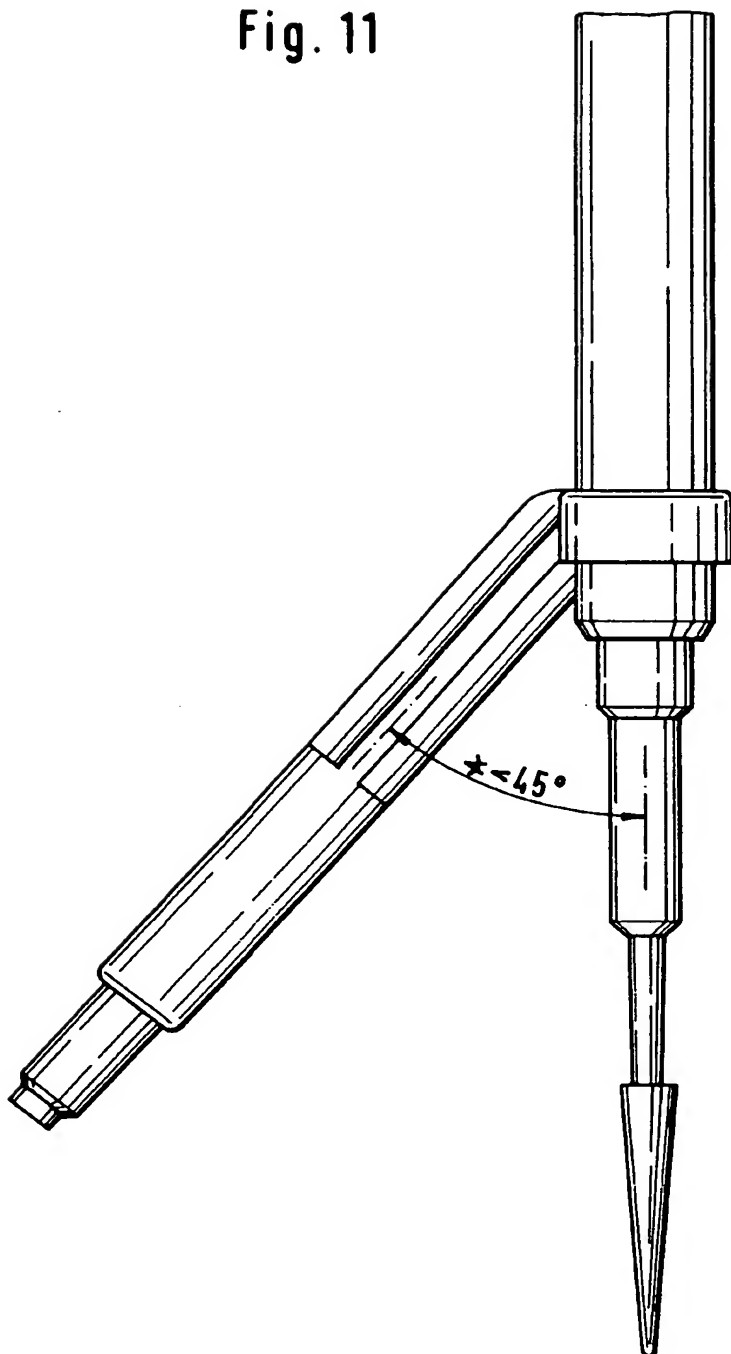


Fig. 11





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 96 10 4922

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|---|--|--|---|
| Kategorie | Kenzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6) |
| X | EP-A-0 557 828 (HORIBA LTD ; TAKARA SHUZO CO (JP)) 1.September 1993 * Spalte 7, Zeile 29 - Spalte 8, Zeile 35; Abbildungen 9,10 * | 1,4,10,13 | B01L3/14 G01N35/00 |
| X | EP-A-0 076 772 (SEPARATION SCIENCE CORP) 13.April 1983 * Seite 4, Zeile 18 - Seite 5, Zeile 18 * | 1,3,4,6,10 | |
| Y | WO-A-88 01605 (GREINER & SOEHNE C A) 10.März 1988 * Seite 6, Zeile 6 - Zeile 14 * | 2,5,9 | |
| Y | FR-A-1 407 571 (HELVADJIAN A) 26.November 1965 * das ganze Dokument * | 5,9 | |
| X | US-A-4 915 255 (CURTIS ROBERT E) 10.April 1990 * das ganze Dokument * | 1,3,4,7,10,13 | |
| A | US-A-4 083 788 (FERRARA LOUIS T) 11.April 1978 * Spalte 2, Zeile 41 - Spalte 3, Zeile 38 * | 11,12 | |
| Y | US-A-4 131 549 (FERRARA LOUIS T) 26.Dezember 1978 * das ganze Dokument * | 2 | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6) |
| A | EP-A-0 676 643 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 11.Oktober 1995 * Abbildung 3 * | 11 | B01L G01N |
| P,X | | 2,5,11 | |
| | | 1,10,13,14 | |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | |
| Recherchenamt DEN HAAG | | Abschlußdatum der Recherche 4.Juli 1996 | Prüfer Bindon, C |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE | | T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | |
| X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer andern Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur | | | |

EPO FORM 120 (12/92) (P/0303)

AN: PAT 1996-435355
TI: Lid for laboratory vessels used in analysis is in form of close-fitting stopper which enters opening parallel to walls and ends in co-axial external spigot
PN: **EP734769-A1**
PD: 02.10.1996
AB: Lid for a vessel is in the form of a close-fitting stopper (B10) which enters the opening parallel to the walls and ends in a co-axial, external, spigot (B12) by which the lid is grasped to fulfil its functions. Also claimed is a method for closing and opening the vessel.; USE - The lid is used for vessels, esp. those used to hold laboratory samples for analysis. ADVANTAGE - The lid can be manipulated by an automated installation.
PA: (BOEF) BOEHRINGER MANNHEIM GMBH;
(HOFF) ROCHE DIAGNOSTICS GMBH;
IN: BIENHAUS G; FRITZ M; GEISLER E; HARTTIG H; MACHO H; SCHWAB J;
FA: **EP734769-A1** 02.10.1996; ES2186742-T3 16.05.2003;
DE29515990-U1 07.11.1996; JP08278312-A 22.10.1996;
US5957822-A 28.09.1999; **EP734769-B1** 27.11.2002;
DE59609895-G 09.01.2003;
CO: CH; DE; EP; ES; FR; GB; IT; JP; LI; NL; US;
DR: CH; DE; ES; FR; GB; IT; LI; NL;
IC: B01L-003/00; B01L-003/14; B31B-001/74; B65D-041/30;
B65D-051/24; B65D-051/28; G01N-035/00; G01N-035/02;
MC: B11-C06A; J04-B01; S03-D06; S03-E14A; S03-E14H; S03-E15;
DC: B04; D16; J04; P72; Q33; S03;
FN: 1996435355.gif
PR: DE2005652 01.04.1995; DE2005707 01.04.1995;
DE2015990 09.10.1995;
FP: 02.10.1996
UP: 11.06.2003

